

PCT

ORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/575	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/25362 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. Mai 1999 (27.05.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/07059		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, HU, ID, IS, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, TR, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 5. November 1998 (05.11.98)		
(30) Prioritätsdaten: 197 50 453.1 14. November 1997 (14.11.97) DE		(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN [DE/DE]; Henkelstrasse 67, D-40589 Düsseldorf (DE).
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): FABRY, Bernd [DE/DE]; Danziger Strasse 31, D-41352 Korschenbroich (DE).	<p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
(54) Title: USE OF MIXTURES OF ACTIVE AGENTS CONTAINING PHYTOSTENOL FOR PRODUCING HYPOCHOLESTER- AEMIC PREPARATIONS		
(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON PHYTOSTENOL ENTHALTENDEN WIRKSTOFFMISCHUNGEN ZUR HERSTELLUNG VON HYPOCHOLESTERINÄMISCHEN MITTELN		
(57) Abstract	<p>According to the invention, mixtures of active agents containing a) phytostenols and/or phytostenol esters and b) conjugated fatty acids are used to produce hypocholesterolaemic preparations. These mixtures have a synergistic effect in reducing the cholesterol content of serum. When encapsulated in gelatine the preparations can also be administered orally in higher doses without any problems.</p>	
(57) Zusammenfassung	<p>Zur Herstellung von hypocholesterinämischen Mitteln wird die Verwendung von Wirkstoffmischungen vorgeschlagen, enthaltend (a) Phytostenole und/oder Phytostenolester und (b) konjugierte Fettsäuren. Die Mischungen weisen einen synergistischen Effekt bei der Verminderung des Cholesteringehaltes im Serum auf. Durch Verkapselung in Gelatine lassen sich die Mittel problemlos auch oral in höheren Dosen verabreichen.</p>	

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasiliens	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

VERWENDUNG VON PHYTOSTENOL ENTHALTENDER WIRKSTOFFMISCHUNGEN ZUR HERSTELLUNG VON HYPOCHOLESTERINÄMISCHEN MITTELN

Gebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von synergistischen Mischungen aus Phytostenolen bzw. Phyto-stenolestern und konjugierten Fettsäuren zur Herstellung von Mitteln zur Verminderung des Choleste-ringehaltes im Serum von Warmblütern.

Stand der Technik

Unter hypochloesterinämischen Wirkstoffen werden Mittel verstanden, die zu einer Verminderung des Cholesteringehaltes im Serum von Warmblütern führen, ohne daß dadurch eine Hemmung oder Verringerung der Bildung von Cholesterin im Blut eintritt. Für diesen Zweck wurden bereits von Peterson et al. in J.Nutrit. **50**, 191 (1953) Phytostenole, also pflanzliche Stenole, und deren Ester mit Fettsäuren vorgeschlagen. In die gleiche Richtung weisen auch die Patentschriften **US 3,089,939**, **US 3,203,862** sowie die deutsche Offenlegungsschrift **DE-OS 2035069** (Procter & Gamble). Die Wirkstoffe werden üblicherweise Brat- oder Speiseölen zugesetzt und dann über die Nahrung aufgenommen, wobei die Einsatzmengen jedoch in der Regel gering sind und üblicherweise unter 0,5 Gew.-% liegen, um zu verhindern, daß die Speiseöle eintrüben oder die Stenole bei Zusatz von Wasser ausgefällt werden. Für den Einsatz im Nahrungsmittelbereich, in Kosmetika, pharmazeutischen Zubereitungen und im Agrarsektor werden in der europäischen Patentanmeldung **EP-A1 0289636** (Ashai) lagerstabile Emulsionen der Stenolester in Zucker- oder Polyglycerinestern vorgeschlagen. Die Einarbeitung von Sitostanolestern zur Verminderung des Blutcholesteringehaltes in Margarine, Butter, Mayonnaise, Salatsaucen und dergleichen wird in der Europäischen Patentschrift **EP-B1 0594612** (Raison) vorgeschlagen.

Von Nachteil ist jedoch, daß die Phytostenolester den Nahrungsmitteln üblicherweise nur in geringen Mengen zugesetzt werden können, da ansonsten die Gefahr besteht, daß sie den Geschmack und/oder die Konsistenz der Mittel beeinträchtigen. Zur nachhaltigen Beeinflussung des Cholesteringe-

haltes im Blut wäre jedoch die Aufnahme größerer Mengen Phytostenole bzw. Phytostenolester wünschenswert. Weiterhin verbesserungswürdig ist die Geschwindigkeit, mit der die Stoffe den Gehalt an Cholesterin im Serum vermindern. Die Aufgabe der Erfindung hat folglich darin bestanden, diesen Mängeln abzuhelpfen.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Wirkstoffmischungen zur Herstellung von hypocholesterinämischen Mitteln mit der Maßgabe, daß man

- (a) Phytostenole und/oder Phytostenolester und
- (b) Fettsäuren mit 6 bis 24 Kohlenstoffatomen und mindestens zwei konjugierten Doppelbindungen bzw. deren Glyceride

einsetzt.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Mischungen von Phytostenolen bzw. Phytostenolestern mit konjugierten Fettsäuren bzw. Fettsäureglyceriden in synergistischer Weise die Verminderung des Cholesteringehaltes im Blutserum bewirken. In Gelatine verkapselt oder Nahrungsmitteln direkt zugesetzt, lassen sich sowohl die Wirkstoffgemische problemlos oral einnehmen.

Phytostenole und Phytostenolester

Unter Phytostenolen (oder synonym Phytosterolen) sind pflanzliche Steroide zu verstehen, die nur am C-3 eine Hydroxylgruppe, sonst aber keine funktionellen Gruppen tragen. In der Regel besitzen die Phytostenole 27 bis 30 Kohlenstoffatome und eine Doppelbindung in 5/6, gegebenenfalls 7/8, 8/9 oder anderen Positionen. Neben diesen ungesättigten Spezies kommen als Stenole auch die durch Härtung erhältlichen gesättigten Verbindungen in Frage, die als Stanole bezeichnet werden und von der vorliegenden Erfindung mitumschlossen werden. Typische Beispiele für geeignete Phytostenole sind beispielsweise Ergostenole, Campestenole, Stigmastenole, Brassica-stenole sowie vorzugsweise Sito-stenole bzw. Sitostanole und insbesondere β -Sitostenole bzw. β -Sitostanole. Neben den genannten Phytostenolen werden vorzugsweise deren Ester eingesetzt. Die Säurekomponente der Esters kann auf Carbonsäuren der Formel (I) zurückgehen,

R¹CO-OH

(I)

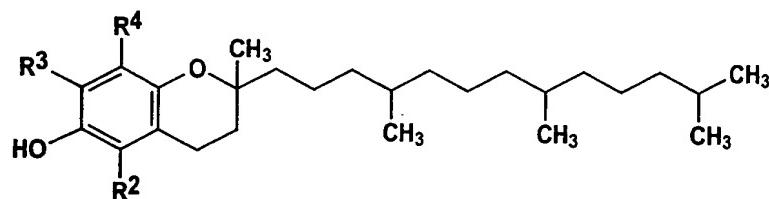
in der R¹CO für einen aliphatischen, linearen oder verzweigten Acylrest mit 2 bis 22 Kohlenstoffatomen und 0 und/oder 1, 2 oder 3 Doppelbindungen steht. Typische Beispiele sind Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Capronsäure, Caprylsäure, 2-Ethylhexansäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Isotridecansäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Palmoleinsäure, Stearinsäure, Isostearinsäure, Ölsäure, Elaidinsäure, Petroselinsäure, Linolsäure, Linolensäure, Elaeostearinsäure, Arachinsäure, Gadoleinsäure, Behensäure und Erucasäure sowie deren technische Mischungen, die z.B. bei der Druckspaltung von natürlichen Fetten und Ölen, bei der Reduktion von Aldehyden aus der Roelen'schen Oxosynthese oder der Dimerisierung von ungesättigten Fettsäuren anfallen. Bevorzugt sind technische Fettsäuren mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Kokos-, Palm-, Palmkern- oder Talgfettsäure. Besonders bevorzugt ist der Einsatz von Estern des β-Sitostenols bzw. β-Sitostanols mit Fettsäuren mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen. Diese Ester können sowohl durch direkte Veresterung der Phytostenole mit den Fettsäuren oder aber durch Umesterung mit Fettsäuren niedrig-alkylestern oder Triglyceriden in Gegenwart geeigneter Katalysatoren, wie z.B. Natriumethylat oder speziell auch Enzymen hergestellt werden [vgl. EP-A2 0195311 (Yoshikawa)]. Die hypocholesterinämische Wirkung von Phytostenolen bzw. Phytostenolestern ist beispielsweise aus der Europäischen Patentschrift EP-B1 0594612 (Raison) sowie der dort zitierten Literatur bekannt.

Konjugierte Fettsäuren

Unter dem Begriff konjugierte Fettsäuren versteht man aliphatische Carbonsäuren mit 6 bis 24, vorzugsweise 16 bis 18 Kohlenstoffatomen und mindestens zwei Doppelbindungen, die sich zueinander in Konjugation befinden, d.h. durch genau eine Einfachbindung voneinander getrennt sind. Typische Beispiele sind die konjugierte Linolsäure (CLA) oder konjugierte Fischfettsäuren. Von konjugierter Linolsäure ist bekannt, daß sie eine geringe hypocholesterinämische Wirkung besitzt; ihre Verwendung in Lebensmitteln oder als Lebensmittelergänzungsstoff geht aber darauf zurück, daß sie die Verbrennung von körpereigenen Fetten unterstützt [vgl. EP-B1 0579901, WO 94/16690, WO 96/06605; (WARF)]. Anstelle der konjugierten Fettsäuren können aus geschmacklichen Gründen und wegen der besseren Fettlöslichkeit auch die entsprechenden Voll- oder Partialester mit Glycerin eingesetzt werden.

Tocopherole

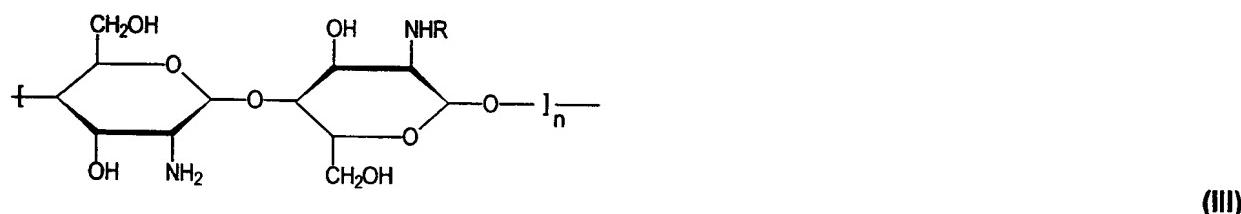
Als weitere Bestandteile können die Wirkstoffgemische Potenzierungsmittel vom Typ der Tocopherole enthalten. Unter Tocopherolen werden in 2-Stellung mit 4,8,12-Trimethyltridecyl-Resten substituierte Chroman-6-ole (3,4-Dihydro-2-H-1benzopyran-6-ole) verstanden, die der Formel (II) folgen,



in der R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder eine Methylgruppe stehen. Tocopherole zählen zu den Biochinonen, also polyprenyierte 1,4-Benzo- bzw. Naphthochinonen, deren Prenylketten mehr oder weniger stark gesättigt sind. Typische Beispiele für Tocopherole, die im Sinne der Erfindung als Komponente (b) in Betracht kommen, sind Ubichinone, Bovichinone, K-Vitamine und/oder Menachinone (2-Methyl-1,4-Naphthochinone). Man unterscheidet bei den Tocopherolen weiterhin α , β , γ , δ - und ϵ -Tocopherole, wobei letztere noch über die ursprüngliche ungesättigte Prenylseitenkette verfügen, sowie α -Tocopherolcholin und -hydrochinon, bei denen das Pyran-Ringsystem geöffnet ist. Vorzugsweise wird als Komponente (b) α -Tocopherol (Vitamin E) der Formel (II) eingesetzt, bei der R², R³ und R⁴ für Methylgruppen stehen, oder Ester des α -Tocopherols mit Carbonsäuren mit 2 bis 22 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise α -Tocopherolacetat oder α -Tocopherolpalmitat.

Chitosane

Als weitere Bestandteile können die Wirkstoffgemische Potenzierungsmittel vom Typ der Chitosane enthalten. Chitosane stellen Biopolymere dar und werden zur Gruppe der Hydrokolloide gezählt. Chemisch betrachtet handelt es sich um partiell deacetylierte Chitine unterschiedlichen Molekulargewichtes, die den folgenden - idealisierten - Monomerbaustein (III) enthalten:



Im Gegensatz zu den meisten Hydrokolloiden, die im Bereich biologischer pH-Werte negativ geladen sind, stellen Chitosane unter diesen Bedingungen kationische Biopolymere dar. Die positiv geladenen Chitosane können mit entgegengesetzt geladenen Oberflächen in Wechselwirkung treten und werden daher in kosmetischen Haar- und Körperpflegemitteln sowie pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzt (vgl. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5th Ed., Vol. A6, Weinheim,

Verlag Chemie, 1986, S. 231-332). Übersichten zu diesem Thema sind auch beispielsweise von B.Gesslein et al. in **HAPPI 27**, 57 (1990), O.Skaugrud in **Drug Cosm.Ind. 148**, 24 (1991) und E.Onsoyen et al. in **Seifen-Öle-Fette-Wachse 117**, 633 (1991) erschienen. Zur Herstellung der Chitosane geht man von Chitin, vorzugsweise den Schalenresten von Krustentieren aus, die als billige Rohstoffe in großen Mengen zur Verfügung stehen. Das Chitin wird dabei in einem Verfahren das erstmals von Hackmann et al. beschrieben worden ist, üblicherweise zunächst durch Zusatz von Basen deproteinisiert, durch Zugabe von Mineralsäuren demineralisiert und schließlich durch Zugabe von starken Basen deacetyliert, wobei die Molekulargewichte über ein breites Spektrum verteilt sein können. Entsprechende Verfahren sind beispielsweise aus **Makromol.Chem. 177**, 3589 (1976) oder der französischen Patentanmeldung **FR-A 2701266** bekannt. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird ein Chitinabbauprodukt, wie es in der Internationalen Patentanmeldung **WO 96/16991** (Henkel) beschrieben wird, oder dessen Abbauprodukt mit Wasserstoffperoxid eingesetzt.

Phytostenolsulfate

Als weitere Bestandteile können die Wirkstoffgemische Potenzierungsmittel vom Typ der Phytostenolsulfate enthalten. Phytostenolsulfate stellen bekannte Stoffe dar, die beispielsweise durch Sulfatierung von Phytostenolen mit einem Komplex aus Schwefeltrioxid und Pyridin in Benzol hergestellt werden können [vgl. **J.Am. Chem.Soc. 63**, 1259 (1941)]. Typische Beispiele sind die Sulfate von Ergostenolen, Campestenolen, Stigmasterolen und Sitostenolen. Die Phytostenolsulfate können als Alkali- und/oder Erdalkalimetallsalze, als Ammonium-, Alkylammonium-, Alkanolammonium- und/oder Glucammoniumsalze vorliegen. In der Regel werden sie in Form ihrer Natriumsalze eingesetzt.

(Desoxy)Ribonucleinsäuren

Als weitere Bestandteile können die Wirkstoffgemische schließlich Potenzierungsmittel vom Typ der (Desoxy)Ribonucleinsäuren enthalten. Unter (Desoxy)Ribonucleinsäuren (DNA bzw. RNA) werden hochmolekulare, fadenförmige Polynukleotide verstanden, die sich von 2'-Desoxy- β -D-ribonucleosiden bzw. D-Ribonucleosiden ableiten, die ihrerseits wieder von äquivalenten Mengen einer Nucleobase und der Pentose 2-Desoxy-D-ribo-furanose bzw. D-Ribofuranose aufgebaut werden. Als Nucleobasen können die DNA bzw. RNA die Purinderivate Adenin und Guanin sowie die Pyrimidine Cytosin und Thymin bzw. Uracil enthalten. In den Nucleinsäuren sind die Nucleobasen N-glykosidisch mit Kohlenstoffatom 1 der Ribose, wodurch im Einzelfall Adenosine, Guanosine, Cytidine und Thimidine entstehen. In den Säuren verknüpft eine Phosphatgruppe die 5'-Hydroxygruppe der Nucleoside mit der 3'-OH-Gruppe der jeweils folgenden durch eine Phosphodiesterbrücke unter Ausbildung von Einzel-

strang-DNA bzw. -RNA. Wegen des großen Verhältnisses von Länge zu Durchmesser neigen DNA- bzw. RNA-Moleküle schon bei mechanischer Beanspruchung, etwa bei der Extraktion, zu Strangbruch. Aus diesem Grunde kann das Molekulargewicht der Nucleinsäuren 10^3 bis 10^9 Dalton reichen. Im Sinne der Erfindung werden konzentrierte DNA bzw. RNA-Lösungen eingesetzt, die sich durch ein flüssig-kristallines Verhalten auszeichnen. Vorzugsweise werden Desoxy- bzw. Ribonucleinsäuren eingesetzt, die aus marinen Quellen beispielsweise durch Extraktion von Fischsperma erhalten werden und die ein Molekulargewicht im Bereich von 40.000 bis 1.000.000 Dalton aufweisen.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die Wirkstoffmischungen der Erfindung können die Phytostenole und/oder Phytostenolester und die konjugierten Fettsäuren im Gewichtsverhältnis 99 : 1 bis 1 : 99, vorzugsweise 90 : 10 bis 10 : 90, insbesondere 70 : 25 bis 25 : 75 und besonders bevorzugt 60 : 40 bis 40 : 60 enthalten. In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung werden die Wirkstoffmischungen in an sich bekannter Weise in Gelatine verkapselt, wobei man die Komponenten (a) und (b) jeweils in Mengen von 0,1 bis 50, vorzugsweise 1 bis 30, insbesondere 5 bis 25 und besonders bevorzugt 10 bis 15 Gew.-% - bezogen auf das Gewicht der Gelatinekapseln - einsetzt. Daneben ist es möglich, die Mischungen in üblichen Nahrungsmitteln zu lösen bzw. zu dispergieren, als da beispielsweise sind : Butter, Margarine, Diätnahrung, Fritieröle, Speiseöle, Mayonnaisen, Salatdressings, Kakaoprodukte, Wurst und dergleichen.

Beispiele**Beispiele 1 bis 5, Vergleichsbeispiele V1 bis V5**

Es wurden Gelatinekapseln (Gewicht ca. 1,5 g) mit einem Gehalt von 5 bzw. 10 Gew.-% β -Sitostenol bzw. β -Sitostanol und gegebenenfalls 5 bzw. 10 Gew.-% konjugierte Linolsäure (CLA) sowie 0,5 Gew.-% radioaktiv markiertem Cholesterin hergestellt. Zur Untersuchung der hypocholesterinämischen Wirkung ließ man männliche Ratten (Einzelgewicht ca. 200 g) über Nacht fasten. Am folgenden Tag wurde den Versuchstieren jeweils eine zerkleinerte Gelatinekapsel mit etwas kochsalzhaltigem Wasser über eine Magensonde eingeführt. Nach 3, 6, 12, 24 und 48 h wurde den Tieren Blut abgenommen und der Gehalt an radioaktivem Cholesterin bestimmt. Die Ergebnisse, die den Mittelwert der Messungen von 10 Versuchstieren darstellen, sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Die Angaben zur Abnahme der Radioaktivität verstehen sich jeweils in Bezug auf eine Blindgruppe von Versuchstieren, denen lediglich Gelatinekapseln mit einem Gehalt von 20 Gew.-% Vitamin E und einer entsprechenden Menge radioaktiv markiertem Cholesterin verabreicht worden war. Die Mischungen 1 bis 5 sind erfundungsgemäß, die Mischungen V1 bis V5 dienen dem Vergleich.

Tabelle 1
Hypocholesterinämische Wirkung (Mengenangaben als Gew.-% bezogen auf Gelatinekapsel)

Zusammensetzung	1	2	3	4	5	V1	V2	V3	V4	V5
β -Sitostenol	5	-	-	-	-	10	-	-	-	-
β -Sitostanol	-	5	-	-	-	-	10	-	-	-
Laurinsäure- β -sitostenolester	-	-	5	-	-	-	-	10	-	-
Laurinsäure- β -sitostanolester	-	-	-	5	10	-	-	-	10	-
Konjugierte Linolsäure	5	5	5	5	5	-	-	-	-	10
Radioaktivität [%-rel]										
- nach 3 h	93	93	93	93	93	93	93	93	93	98
- nach 6 h	84	83	83	83	81	87	86	87	86	91
- nach 12 h	75	75	75	74	71	79	79	78	78	87
- nach 24 h	54	51	47	45	40	62	60	59	69	75
- nach 48 h	23	21	22	19	12	35	32	35	32	60

Die Beispiele zeigen die synergistische Abnahme des Cholesteringehaltes im Blut bei Einsatz von Mischungen der Stenole bzw. Stenoester mit CLA.

Patentansprüche

1. Verwendung von Wirkstoffmischungen zur Herstellung von hypocholesterinämischen Mitteln, **dadurch gekennzeichnet**, daß man
 - (a) Phytostenole und/oder Phytostenolester und
 - (b) Fettsäuren mit 6 bis 24 Kohlenstoffatomen und mindestens zwei konjugierten Doppelbindungen bzw. deren Glycerideeinsetzt.
2. Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Komponente (a) β -Sitostenol, β -Sitostanol oder deren Ester einsetzt.
3. Verwendung nach den Ansprüchen 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Komponente (a) Ester von β -Sitostenol bzw. β -Sitostanol mit Carbonsäuren der Formel (I) einsetzt,

 R^1CO-OH

(I)

in der R^1CO für einen aliphatischen, linearen oder verzweigten Acylrest mit 2 bis 22 Kohlenstoffatomen und 0 und/oder 1, 2 oder 3 Doppelbindungen steht.

4. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Komponente (a) Ester von β -Sitostenol bzw. β -Sitostanol mit Fettsäuren mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen einsetzt.
5. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Komponente (b) konjugierte Linolsäure (CLA) einsetzt.
6. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Komponenten (a) und (b) im Gewichtsverhältnis 99 : 1 bis 1 : 99 einsetzt.
7. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Komponenten (a) und (b) in Gelatine verkapselt.

8. Verwendung nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Komponenten (a) und (b) jeweils in Mengen von 0,1 bis 50 Gew.-% - bezogen auf das Gewicht der Gelatinekapseln - einsetzt.
9. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Komponenten (a) und (b) Lebensmitteln zusetzt.
10. Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Komponenten (a) und (b) in Butter, Margarine, Diätnahrung, Fritierölen, Speiseölen, Mayonnaisen, Salatdressings, Kakaoprodukten, Wurst und dergleichen dispergiert.



1

2

3

4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 98/07059

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/575

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K A23L A23D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 98 03084 A (NUTRICOR INC) 29 January 1998 see page 17, line 1-12; claims 13,15 see page 12, line 22-36 see page 13 ---	1,2,5,6, 9,10
P, X	WO 98 33494 A (KOSBAB JOHN V) 6 August 1998	1,2,5,6
P, A	see page 14, line 24 - page 15, line 20; claim 1; table 1 see page 20, line 14 see page 21, line 24-30 see page 33, line 19-25 see page 32, line 29 - page 33, line 3; table 4 see page 34, line 20-30 see page 48; table 3 ---	7

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

14 April 1999

27/04/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kanbier, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No

PCT/EP 98/07059

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 100, no. 25, 18 June 1984 Columbus, Ohio, US; abstract no. 208354, HASEGAWA ET AL: "Hypocholesterolaemic Effect of Linoleic Acid and Phytosterol" XP002099834 see abstract & HASEGAWA ET AL: JOSHI EIYO DAIGAKU KIYO, vol. 14, 1983, pages 165-172,</p> <p>---</p>	1,2,5,6, 9,10
A	<p>DE 24 08 067 A (PROCTER & GAMBLE) 5 September 1974 see page 1 - page 2, paragraph 1 see page 3, paragraph 2; claims 1-4 see page 5, paragraph 4 see page 7, paragraph 2 - page 8</p> <p>---</p>	1-4,6,9, 10
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 93, no. 5, 4 August 1980 Columbus, Ohio, US; abstract no. 41530, FUNES ET AL: XP002099835 see abstract & FUNES, CATTANEO: "Studies on the Prunus (Rosaceae) Seeds of Argentine Production. I. Oils of the Seed of Peach, Apricot, Plum, Cherry etc." AN. ASOC. QUIM. ARGENT., vol. 66, no. 5, 1978, pages 239-253,</p> <p>-----</p>	1,2,6,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 98/07059

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: Claim nos.: 1-10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Remark: Although claims 1-10 relate to a method for treating the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal Application No

PCT/EP 98/07059

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9803084	A	29-01-1998	AU	3887597 A	10-02-1998
WO 9833494	A	06-08-1998	AU	6141498 A	25-08-1998
DE 2408067	A	05-09-1974	US	3865939 A	11-02-1975
			BE	811452 A	22-08-1974
			CA	1024814 A	24-01-1978
			FR	2218838 A	20-09-1974
			GB	1413102 A	05-11-1975
			JP	1135221 C	14-02-1983
			JP	50040605 A	14-04-1975
			JP	57026732 B	07-06-1982
			NL	7402426 A,C	27-08-1974

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Int. Aktenzeichen
PCT/EP 98/07059

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/575

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K A23L A23D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 98 03084 A (NUTRICOR INC) 29. Januar 1998 siehe Seite 17, Zeile 1-12; Ansprüche 13,15 siehe Seite 12, Zeile 22-36 siehe Seite 13 ---	1,2,5,6, 9,10
P, X	WO 98 33494 A (KOSBAB JOHN V) 6. August 1998	1,2,5,6
P, A	siehe Seite 14, Zeile 24 – Seite 15, Zeile 20; Anspruch 1; Tabelle 1 siehe Seite 20, Zeile 14 siehe Seite 21, Zeile 24-30 siehe Seite 33, Zeile 19-25 siehe Seite 32, Zeile 29 – Seite 33, Zeile 3; Tabelle 4 siehe Seite 34, Zeile 20-30 siehe Seite 48; Tabelle 3 ---	7
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. April 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27/04/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo rd,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kanbier, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07059

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 100, no. 25, 18. Juni 1984 Columbus, Ohio, US; abstract no. 208354, HASEGAWA ET AL: "Hypocholesterolaemic Effect of Linoleic Acid and Phytosterol" XP002099834 siehe Zusammenfassung & HASEGAWA ET AL: JOSHI EIYO DAIGAKU KIYO, Bd. 14, 1983, Seiten 165-172, ---	1,2,5,6, 9,10
A	DE 24 08 067 A (PROCTER & GAMBLE) 5. September 1974 siehe Seite 1 - Seite 2, Absatz 1 siehe Seite 3, Absatz 2; Ansprüche 1-4 siehe Seite 5, Absatz 4 siehe Seite 7, Absatz 2 - Seite 8 ---	1-4,6,9, 10
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 93, no. 5, 4. August 1980 Columbus, Ohio, US; abstract no. 41530, FUNES ET AL: XP002099835 siehe Zusammenfassung & FUNES, CATTANEO: "Studies on the Prunus (Rosaceae) Seeds of Argentine Production. I. Oils of the Seed of Peach, Apricot, Plum, Cherry etc." AN. ASOC. QUIM. ARGENT., Bd. 66, Nr. 5, 1978, Seiten 239-253, -----	1,2,6,9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07059

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. 1-10
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 1-10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. Nr. Aktenzeichen

PCT/EP 98/07059

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9803084 A	29-01-1998	AU	3887597 A	10-02-1998
WO 9833494 A	06-08-1998	AU	6141498 A	25-08-1998
DE 2408067 A	05-09-1974	US BE CA FR GB JP JP JP NL	3865939 A 811452 A 1024814 A 2218838 A 1413102 A 1135221 C 50040605 A 57026732 B 7402426 A,C	11-02-1975 22-08-1974 24-01-1978 20-09-1974 05-11-1975 14-02-1983 14-04-1975 07-06-1982 27-08-1974